

学位授与番号	医博甲第1169号
学位授与年月日	平成7年3月25日
氏名	堀川 勲
学位論文題目	嗅覚路における神経栄養因子受容体発現の発達加齢および嗅糸切断にともなう変化 —trkグループによる高親和性結合を利用した免疫組織化学的研究—
論文審査委員	主査 教授 古川 仍 副査 教授 工藤 基 教授 井関 尚一 教授 加藤 聖 教授 高守 正治

内容の要旨及び審査の結果の要旨

嗅覚伝導路における神経栄養因子を特定する目的で、神経栄養因子受容体発現の伝達、加齢および嗅神経切断にともなう変化をみるため、高親和性受容体であるタイロシンプロテインカイネースのtrkグループに対する抗体3種類(trk, trkB, trkC)を用いて免疫組織化学的検討を加えた。本研究ではマウスの嗅上皮と嗅球を観察対象にし、胎生、新生児、成熟および老年期におよぶ各発達段階での変化を調べ、さらに成熟マウスにおいて嗅神経切断後の変化も経時的に調べた。また、コルヒチン1 mg/kgを腹腔内に投与し、軸索の物質輸送を遮断した成熟雄マウスを用いて、高親和性受容体の産生部位を検索し、以下の結果を得た。

1. 胎生14日から老年期の全期間を通じて発現を認めたのは、神経成長因子(nerve growth factor, NGF)高親和性受容体に相当するtrkであった。一方、脳由来神経栄養因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)の高親和性受容体に相当するtrkBは嗅細胞には少なく、ニューロトロピン-3の高親和性受容体に相当するtrk-Cは胎生18日目から生後3日目にかけて嗅球の糸球体層、外叢状層、僧帽細胞層に弱く発現を認めた以外は発現を認めなかった。よって、嗅覚伝導路の発達、成熟、生存維持にNGFが神経栄養因子として強く関与している可能性が示唆された。
2. trkの発現は、嗅上皮では嗅細胞の細胞体と粘膜固有層の嗅神経線維束に、嗅球では嗅神経線維層、糸球体に染色を認めた。
3. 嗅細胞では胎生16日に最大のtrkの発現を認め、以後生後10日にかけて減少し、さらに成熟期、老年期と加齢にしたがって発現嗅細胞数が減少した。糸球体では胎生18日からtrkの発現を認めた。
4. 嗅糸切断後7～14日目に、再生嗅細胞の細胞体と嗅神経線維束にtrkの発現の増強を認め、以後28日目まで減少した。糸球体では嗅糸切断後21日目に発現の増強を認めたが、28日目には非切断マウスと変わらないほど染色性が低下した。
5. 成熟マウスについてコルヒチン処理で軸索輸送を遮断した結果、嗅上皮では嗅細胞の細胞体と粘膜固有層の嗅神経線維束にtrkの発現の増強が認められ、嗅球では傍糸球体細胞に新たな出現を認めた。

以上、本研究は嗅覚伝導路の発達、成熟、生存維持と神経障害時の伝導路の再建に、NGFが重要な役割を演じていること、また嗅球が嗅上皮への栄養因子供給源であることを明らかにしたものであり、神経性嗅覚障害の病態解明に貢献する価値ある論文と評価された。